

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—31791

51 Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 F 9/65  
A 61 K 31/675

識別記号  
ADZ

室内整理番号  
 7311-4H  
 7169-4C

④公開 昭和59年(1984)2月20日

発明の数 6  
審査請求 未請求

(全 28 頁)

⑤新規セフェム化合物およびその製造法、並びに細菌感染症予防・治療剤

大阪府豊能郡豊能町光風台 6 —  
20— 6

②特 願 昭58-131733

⑦発明者 坂根和夫

出 願 昭58(1983)7月18日

尼崎市東開田町 6-60-5

優先権主張 ②1982年7月19日③イギリス  
(GB)④8220833  
②1983年3月2日③イギリス  
(GB)④8305799

⑦発明者 後藤二郎

⑦出 願 人 藤沢薬品工業株式会社

④代 理 人 大 阪 市 東 区 道 修 町 4 丁 目 3 番 地  
弁 理 士 齊 木 高

⑫發明者寺地務

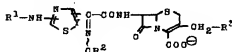
明 細 表

### 1. 発明の名称

新規セフェム化合物およびその製造法、並びに  
細菌感染症予防・治療剤

## 2. 特許請求の範囲

1) 一般式:



〔式中、 $R^1$  はホスフォノまたは保護されたホスフォノ〕

$R^2$  は低級脂肪族炭化水素基；

R<sup>3</sup> は適当な置換基を有していてもよいピリジニオもしくはピリジニオチオ、Y は H または CH<sub>3</sub> をそれぞれ意味する]

で示される新規セフエム化合物およびその塩類

2) 式:



で示される系が、式：



で示される族であり、 $R^3$  が式：



(式中、Xは水素、ハロゲンまたは低級アルコキルを意味する)

で示される基まは式：



(式中、 $R^4$  は低級アルキルを意味する)

で示される基である特許請求の範囲第1項記載の化合物のシス異性体。

3)  $H^2$  がホスフォノ、ジ(低級)アルコキシ  
ホスフォリル、0-低級アルキルホスフォノ、  
ジアミノホスフォリル、(アミノ)ヒドロキ

シ)ホスフェリルまたは(低級アルキル)  
(メルホリノ)ホスフェリルであり、R<sup>2</sup>が低  
級アルキルまたは低級アルケニルである特許請  
求の範囲第2項記載の化合物。

4) R<sup>3</sup>が式:



で示される基である特許請求の範囲第3項記載  
の化合物。

5) R<sup>3</sup>がホスフェノ、ジメチルホスフェリ  
ル、ジエチルホスフェリル、O-エチルホス  
フェノ、ジアミノホスフェリル、(アミノ)  
(ヒドロキシル)ホスフェリルまたは(エトキシ)  
(メルホリノ)ホスフェリルであり、

R<sup>2</sup>がメチル、エチル、プロピルまたはアル  
であり、

Xが水素、3-クロロまたは4-メトキシであ  
る特許請求の範囲第4項記載の化合物。

6) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ホ  
スフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3

-3-

-イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニ  
オメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレ  
トモノアンモニウム塩(シソ異性体)、  
7-[2-メトキシイミノ-2-(2-ホスフェ  
ノアミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]  
-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフェ  
ム-4-カルボキシレト(シソ異性体)、  
7-[2-プロポキシイミノ-2-(5-ホス  
フェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオ  
メチル)-3-セフェム-4-カルボキシレ  
ト(シソ異性体)、  
7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ジメ  
チルホスフェリルアミノ-1,2,4-チアジ  
アゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ビ  
リジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボ  
キシレト(シソ異性体)、  
7-[2-エトキシイミノ-2-(5-(アミ  
ノ)(ヒドロキシル)ホスフェリルアミノ-1,2,4  
-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]

-5-

-イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニ  
オメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレ  
ト(シソ異性体)、

7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ホスフェ  
ノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-3-(4-メトキシ-1-ビ  
リジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボ  
キシレト(シソ異性体)、

7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ホスフェ  
ノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-3-(3-クロロ-1-ビリ  
ジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキ  
シレト(シソ異性体)、

7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-ホ  
スフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3  
-イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニ  
オメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレ  
ト(シソ異性体)、


7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-ホ  
スフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3

-4-

-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフェ  
ム-4-カルボキシレト(シソ異性体)、  
7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-ジ  
エトキシホスフェリルアミノ-1,2,4-チア  
ジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-  
(1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4  
-カルボキシレト(シソ異性体)、  
7-[2-アリルオキシイミノ-2-(O-エ  
チルホスフェノアミノ-1,2,4-チアジ  
アゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ビ  
リジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボ  
キシレト(シソ異性体)および、  
7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-  
(エトキシ)(メルホリノ)ホスフェリルア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ア  
セトアミド]-3-(1-ビリジニオメチル)-  
3-セフェム-4-カルボキシレト(シソ異  
性体)  
よりなる化合物群から選ばれた特許請求の範囲  
第5項記載の化合物。

-6-

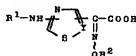
7)  $R^1$  がホスファノ、 $R^2$  が低級アルキル、

$R^3$  が式：で示される基、Y が N

である特許請求の範囲第5項記載の化合物。

8) 7-[2-エトキレミノ-2-(15-ホスファノアミノ-1,2,4-チアジゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-メチル-4-ピリジニオチオメチル)-5-セフェム-4-カルボキシレート(シソ異性体)である特許請求の範囲第7項記載の化合物。

9) a) 式：



(式中、 $R^1$  はホスファノまたは保護されたホスファノ；

$R^2$  は低級脂肪族炭化水素基；

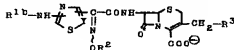
Y は N または OH をそれぞれ意味する)

で示される化合物またはそのカルボキシ塩基における反応性誘導体またはその塩類を、式：

-7-

意味であり、

$R^{1a}$  は保護されたホスファノを意味する)  
で示される化合物またはその塩類をホスファノ基の保護基の脱離反応に付して、一般式：

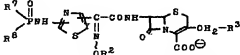


(式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および Y はそれぞれ前と同じ意味であり、

$R^{1b}$  はホスファノを意味する)

で示される化合物またはその塩類を得るか、また

c) 式：

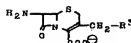


(式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および Y はそれぞれ前と同じ意味であり、

$R^7$  はアミノまたは低級アルコキシ、

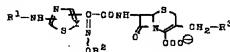
$R^8$  はアミノまたはモルホリノをそれぞれ意味

-9-



(式中、 $R^3$  は適当な置換基を有していてもよいピリジニオもしくはピリジニオチオを意味する)

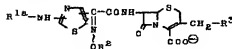
で示される化合物またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩類に作用させて、一般式：



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および Y はそれぞれ前と同じ意味)

で示される化合物またはその塩類を得るか、

b) 式：



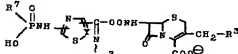
(式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および Y はそれぞれ前と同じ

-8-

する)

で示される化合物またはその塩類を加水分解反応に付して、

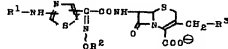
一般式：



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Y および  $R^7$  はそれぞれ前と同じ意味)

で示される化合物またはその塩類を得ることを特徴とする新規セフェム化合物またはその塩類の製造法。

10) 一般式：



(式中、 $R^1$  はホスファノまたは保護されたホスファノ；

$R^2$  は低級脂肪族炭化水素基；

$R^3$  は適当な置換基を有していてもよいピリジ

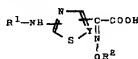
-10-

ニオもしくはビリジニオチオ、

YはNまたはOH をそれぞれ意味する]

で示される新規セフエム化合物またはその塩類  
を有効成分とする細菌感染症予防・治療剤。

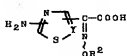
11) 一般式：



(式中、 $B^1$  はホスホノまたは保護されたホスホノ、 $B^2$  は低級脂肪族炭化水素基、 $Y$  は  $N$  または  $CH$  を示すいずれの意味する)

で示される化合物およびそのカルボキシ基における反応性誘導体およびその塩類。

12) a) 式:



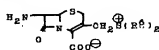
(式中、 $R^2$  は低級脂肪族炭化水素基、 $Y$  は H または OH をそれぞれ意味する)

で示される化合物またはそのカルボキシ基にお

- 1 1 -

て、式〔I〕で示される化合物またはその塩類を得ることを特徴とする一般式〔I〕で示される化合物またはその塩類の製造法。

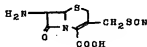
13) a) 式:



(式中、 $R^6$  は低級アルキルを意味する)

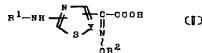
て示される化合物またはその塩類を、適当な置換基を有していてもよいビリジジンまたはその塩類と反応させるか、または

例 式:



で示される化合物またはその塩類を、適当な置換基を有していてもよいピリジンまたはその塩類と反応させることを特徴とする、一般式：

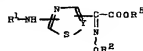
ける反応性誘導体またはその塩類を、ホスホ  
ノ基または保護されたホスホノ基のアミノ基  
への導入反応に付して、一般式：



(式中、 $R^1$  はホスフォノまたは保護されたホスフォノを意味し、 $R^2$  および  $Y$  は前と同じ意味)

で示される化合物またはそのカルボキシ基における反応性酸基またはその塩類を指すか。

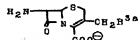
式:



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $Y$  はそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^5$  は式： $-COOR^5$  なる基によって表わされるエステル化されたカルボキシ基のエステル部分を意味する)

で示される化合物を、脱エステル化反応に付し

- 12 -

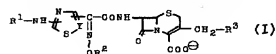


(式中、 $R^{3a}$  は適当な置換基を有していてもよいシリジニオを意味する)

で示される化合物またはその塩類の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

この発明は抗菌性物質として有用な一般式：



〔式中、 $R^1$  はホスフオノまたは保護されたホスフオノ；

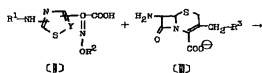
$R^2$  為低級脂肪族炭化水素基；

$R^3$  は適当な置換基を有していてもよいビリジニ  
オもしくはビリジニオチオ、 $Y$  は  $N$  または  $CH$  を  
それぞれ意味する]

で示される新規セフェム化合物、その塩類およびそれらの製造法、並びに細菌感染症予防・治療剤に関するものである。

本発明によれば、新規セフェム化合物(1)は下記反応式で説明される方法によって製造することができる。

## 方法1

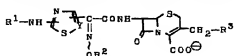


(II)

またはそのカルボキシル基における反応性誘導体またはその塩類

(III)

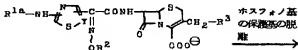
またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩類



(I)

またはその塩類

## 方法2



(Ia)

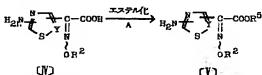
またはその塩類

-15-

ルコキシ、R<sup>3</sup> はアミノまたはホルホリノをそれぞれ意味する。

この発明の原料化合物中、化合物(II)は新規であり、下記の方法により製造することができる。

## 製造法1



(IV)

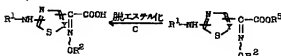
またはそのカルボキシル基における反応性誘導体またはその塩類

(V)

またはその塩類

ホスホノ基または保護されたホスホノ基のアミノ基への導入

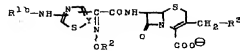
ホスホノ基または保護されたホスホノ基のアミノ基への導入



(VI)

またはそのカルボキシル基における反応性誘導体またはその塩類

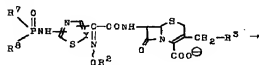
(VII)



(Ib)

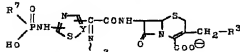
またはその塩類

## 方法3



(Id)

またはその塩類



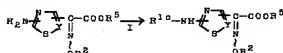
(Ie)

またはその塩類

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> およびYはそれぞれ前と同じ意味であり、R<sup>1a</sup> は保護されたホスホノ、R<sup>1b</sup> はホスホノ、R<sup>7</sup> はアミノまたは低級ア

-16-

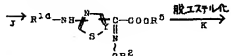
## 製造法2



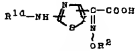
(V)

またはその塩類

(Va)



(Vb)



(Ia)

またはその塩類

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> およびYはそれぞれ前と同じ意味であり、R<sup>5</sup> は式：-OOR<sup>5</sup> で示される基で置換されるエステル化されたカルボキシル基のエステル部分、R<sup>1a</sup> はジハロホスフェリル、R<sup>1b</sup> はジハロホスフェリル以外の保護されたホスホノをそれぞれ意味する)。

-17-

-1137-

-18-



の塩等が挙げられる。

この明細書の上記説明および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の適切な例と説明とを以下詳細に述べる。

「低級」とは、特に指示がなければ炭素原子1〜6個を意味するものとする。

好適な「保護されたホスフェニル基」としては、

例えばジクロホスフェニル等のジハロホスフェニル基；例えばジメトキシホスフェニル、ジエトキシホスフェニル、ジプロポキシホスフェニル等のジ(低級)アルコキシホスフェニル基、例えばローメチルホスフェノ、ローエチルホスフェノ等のロー低級アルキルホスフェノ基等のようなモノまたはジエステル化ホスフェノ基等；例えばジアミノホスフェニル、(アミノ)(ヒドロキシ)ホスフェニル等のモノまたはジアミド化ホスフェノ基；例えば(メトキシ)(アミノ)ホスフェニル、(エトキシ)(アミノ)ホスフェニル等の(低級アルコキシ)(アミノ)ホスフェニル基等、例えば(メトキシ)(モルホリノ)ホスフェニル、

- 23 -

を有するものであり、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ペンチニル、3-ヘキセニル等がその例として挙げられるが、好ましくは炭素原子2〜4個を有するものである。

「ビリジニオ」または「ビリジニオチオ」の好適な置換基としては、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ等が挙げられる。

好適な「ハロゲン」としては塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素が挙げられる。

好適な「低級アルコキシ」は炭素原子1〜6個を有するものであり、その例としてメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられ、好ましいものは炭素原子1〜4個を有するものである。

式：-OOR<sup>5</sup>で示されるエステル化されたカルボキシ基の好適なエステル部分としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、第三

- 25 -

(エトキシ)(モルホリノ)ホスフェニル等の(低級アルコキシ)(モルホリノ)ホスフェニル基等のようなモノエステル化モノアミド化ホスフェニル基等が挙げられる。

好適な「低級脂肪族炭化水素基」としては、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル等が挙げられる。

好適な「低級アルケニル」は炭素原子1〜6個を有するものであり、その例としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、第三級ペンチル、ヘキシル等が挙げられるが、好ましいアルケニルは炭素原子1〜4個を有するものである。

好適な「低級アルケニル」は炭素原子2〜6個を有するものであり、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-ブタニル、3-ペンチニル等がその例として挙げられるが、好ましいものは2〜4個の炭素原子を有するアルケニルである。

好適な「低級アルキニル」は炭素原子2〜6個

- 24 -

級ペンチルエステル、ヘキシルエステル等の低級アルキルエステル；

例えばビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル；例えばエチニルエステル、プロピニルエステル等の低級アルキニルエステル；例えば2-ロウ化エチルエステル、2,2,2-トリクロロエチルエステル等のモノまたはジハロ(低級)アルキルエステル；

アル(低級)アルキルエステル、その例として、例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェニルエステル、トリチルエステル、ジフェニルメチルエステル、ビス(メトキシフェニル)メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジ-第三級ブチルベンジルエステル等の1個以上の適当な置換基によって置換されていてもよいフェニル(低級)アルキルエステル等が挙げられる。

好適な「置換基」には、アシルオキシ、前記のようなハロゲン、アリド等のようなものが含まれ

- 119 -

- 26 -

る。

好適な「アルコキシ基」としては、例えばホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ等の炭素原子1～6個を有する低級アルコイルオキシ基が挙げられ、それらの中で好ましいものは炭素原子1～3個を有するものである。

好適な「HSONの塩」としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えば第一銅塩、鉛塩等の重金属との塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

好適な「ジハロホスフェリル基」および「ジハロホスフェリル以外の保護されたホスフェノ基」としては、「保護されたホスフェノ基」について例示したものが挙げられる。

目的化合物〔I〕の好ましい実施態様は次のとおりである。

$R^1$  の好ましい実施態様は、ホスフェノ、ジ（低級）アルコキシホスフェリル、O-低級アルキルホスフェノ、ジアミノホスフェリル、（アミノ）（ヒドロキシ）ホスフェリルまたは低級アル

- 27 -

における反応性誘導体またはその塩類に作用させることにより製造することができる。

化合物〔II〕のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、アミド化に用いる慣用の反応性誘導体、例えば、化合物〔II〕とカルボニル化合物との反応によって生成したジ Schiff の塩基型のイミノ基もしくはそのエナミン型互変異性体；ビス（トリメチルシリル）アセトアミド、トリメチルシリルアセトアミド等のようなシリル化合物と化合物〔II〕との反応によって生成したシリル誘導体；化合物〔II〕と三塩化リンまたはホスゲンとの反応によって生成した誘導体等が挙げられる。

化合物〔II〕の好適な塩類としては、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、ペンタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、または、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩のような酸付加塩；

例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩；

アンモニウム塩；

- 29 -

ルコキシ）（ホルリノ）ホスフェリル；

$R^2$  の好ましい実施態様は、低級アルキルまたは低級アルケニル；

$R^3$  の好ましい実施態様は、式：



（式中、Xは水素、ハロゲンまたは低級アルコキシを意味する）

で示される基または式：



（式中、 $R^4$  は低級アルキルを意味する）

で示される基；

Yの好ましい実施態様はHまたはOHである。

目的化合物〔I〕の製造法を、以下詳細に説明する。

#### 方法1

目的化合物〔I〕またはその塩類は、化合物〔II〕またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩類を、化合物〔III〕またはそのアミノ基

- 28 -

、例えばトリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

化合物〔II〕のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エステル等が挙げられる。その好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジペンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等の置換されたリン酸、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、アルキル炭酸、例えばビバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、酢酸またはトリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸等のアルカンスルホン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸との混合酸無水物；~~対称~~酸無水物；イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾール、テトラゾールとの活性アミド；または例えばジアミノアルキルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノアルキル〔(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N<sup>+</sup>=O-B-〕エステル、ビニル

- 30 -



ステアル、プロパニルエステル、p-ニトロフ  
 エニルエステル、2,4-ジニトロフエニルエス  
 テル、トリクロロフエニルエステル、ペンタクロ  
 ロフエニルエステル、メシルフエニルエステル、フ  
 エニルアゾフエニルエステル、フエニルチオエス  
 テル、p-ニトロフエニルチオエステル、p-クロ  
 レジルチオエステル、カルボキシメチルチオエス  
 テル、ビスエスアル、ビジジエスアル、ビ  
 テリジエスアル、8-キノリルチオエステル、  
 または、H-ロージメチルクロキシアミン、  
 1-ヒドロキシ-2-(1H-1-ヒドロキシル、H-  
 ヒドロキシ<sup>中</sup>2-タリミド、H-ヒドロキシ<sup>中</sup>7-  
 リミドまたは1-ヒドロキシル-6-クロロ-1H  
 -ベンゾ[1,2-f]アゾールとこのエステル等の活性エス  
 テル等が挙げられる。これらの反応性誘導体は、  
 使用される化合物【8】の種類に従ってそれらの中  
 から任意に選択することができる。

化合物(1)の塩類としては、アルカリ金属塩類、例えばナトリウム塩、カリウム塩、またはアルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネ

- 31 -

$\text{P} + \text{N} \rightarrow \text{N} \rightarrow \text{N}$  の反応はビス(2-メチルニミド  
 ザール)1; ペンタメチレングアミン-8-ヒドロヘ  
 キシルニミン1, ジフェニルニケチル-8-ヒドロヘ  
 キシルニミン1; エトキシシアセレン1; ポリリン酸  
 エチル1, ポリリン酸イソプロピル1; ジエチルホス  
 フオロトリニド1; オキシ塩化リン1; 三塩化リン1  
 五塩化リン1; 塩化オニル1; 塩化オキザリル1;  
 トリフェニルホスフィン1; ニーエチル-7-ヒドロ  
 キシペンゼン1; オキサゾリウム1; アルコホール1;  
 ニーエチル-5-フエニルニオキサゾリウム1;  
 2-ニルホネート1; 1-( $\beta$ -クロロペンゼン  
 ル)ニオキシ1-6-クロロ-1-H-ペンゾト  
 リアゾール1, いわゆるビニルニキヤ-試験, 例え  
 ばジメチルホルムアミドと塩化オニルまたはホ  
 スゲンとの反応によって生成したクロモノベン  
 ン)ジメチルニオニウムクロリド, ジメチルホ  
 ルムアミドとオキセチル化リン等との反応によっ  
 て生成した化合物等のような慣用の錯合剤の存在下  
 に反応を行なう。

反応はまた、アルカリ金属水酸化物、アルカリ

シウム塩のような無機塩基との塩類、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基との塩等が挙げられる。

反応は通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、タクロヒドロフラン、酢酸エチル、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、*N*、*N*-ジメチルacetアミド、ピリジンのような慣用の溶媒中で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも行なうことができる。これらの溶媒中、弱水性溶媒は水と混合して用いてもよい。

化合物(Ⅱ)を遊離態の形で使用する場合は、好ましくは、N、N-ジクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-エチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N、N-ジエチルカルボジイミド；B、N-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド。

- 32 -

金属炭酸水素塩、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属酢酸塩、トリ（低級）アルカンホリン、ピリン、 $N$ －（低級）アルキルモルホリン、 $N$ 、 $N$ －ジ（低級）アルキルペンジラミン、 $N$ 、 $N$ －ジ（低級）アルカールアミン等のように後に例示する組織または有機基の存在下に行なってもよい。塩または塩酸化物が液体である場合には、これを溶媒として使用してもよい。反応温度は特に限定されず、通常は冷却または常温で反応が行なわれる。

この反応では、目的化合物【1】のシシ異性体は、所望しくは化合物【2】を原料化合物【1】のシシ異性体と反応させることにより得られ、また化合物【2】のR<sup>1</sup>の「保護されたホスフェノ基」、とりわけジハロホスフェリル基は、反応中または反応の後始期過程で「ホスフェノ基」に変わって、R<sup>1</sup>がホスフェノ基である化合物【1】が得られてもよく、この場合もまたこの発明の範囲内に包含される。

### 方法 2

化合物〔1b〕またはその塩類は、化合物〔1a〕またはその塩類をオスフィン基の保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。

化合物〔1a〕または〔1b〕の好適な塩類は、化合物〔1〕について例示したものと同一ものを使用することができる。

この脱離反応は、例えば、化合物〔1a〕またはその塩類を、例えば臭化トリメチルシリル、ヨウ化トリメチルシリル、塩化トリメチルシリル等のハロゲン化トリアルキルシリル、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、臭化ナトリウム等のハロゲン化アルカリ金属、例えばチオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸カリウム等のチオシアン酸アルカリ金属等と反応させることによって行なうことができる。

反応は好ましくは、塩化メチレン、ジメチルアセトアミドのような溶媒中で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒であればいかなる溶媒中でも行なうことができる。反応温度はとくに限定されず、通常は冷却下、常圧あるいは若干

- 35 -

化合物〔V〕またはその塩類は、化合物〔IV〕またはそのカルボキシ基における反応性基またはその塩類を、エステル化反応に付すことによって製造することができる。

化合物〔IV〕の好適な塩類としては、化合物〔III〕について例示したものを挙げることができる。化合物〔V〕の塩類としては、化合物〔III〕について例示した酸付加塩を挙げることができる。

化合物〔IV〕のカルボキシ基における好適な反応性基としては、化合物〔I〕について例示したものを挙げることができる。

このエステル化反応に使用すべきエステル化剤としては式：

$(R^5)_2SO_4$ 、 $R^5R^6$  または  $R^5-X$   
 (式中、 $R^5$  は前と同じ意味であり、 $R^5R^6$  は  $R^5$  から水素を脱離した基、 $X$  はヒドロキシまたはハロゲンをそれぞれ意味する)

で示される化合物が挙げられる。

好適なハロゲンとしては塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素が挙げられる。

- 37 -

加温する程度の温度と条件下に反応が行なわれる。

#### 方法 3

化合物〔1a〕またはその塩類は、化合物〔1d〕またはその塩類を加水分解反応に付すことによって製造することができる。

この加水分解反応には酸等を用いる方法がある。好適な酸としては、有機酸または無機酸が挙げられ、例えば酢酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、ペンゼンスルホン酸、硝酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸等がその例であるが、好ましい酸は、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等である。反応に選した酸は加水分解すべき基の塩類によって選択される。

この反応は溶媒を用いて、あるいは用いずに行なわれる。好適な溶媒としては、慣用の有機溶媒、水またはそれらの混合物が挙げられる。トリフルオロ酢酸を使用する場合、アニソールの存在下に脱離反応を行なうことが好ましい。

原料化合物〔I〕の製造法を以下詳細に説明する。

#### 製造法 A

- 36 -

式： $(R^5)_2SO_4$  または  $R^5-X$  で示されるエステル化剤を使用する反応は通常、水、アセトン、塩化メチレン、エタノール、エーテル、ジメチルホルムアミドのような溶媒中で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも行なうことができる。

この反応は好ましくは、前述の無機塩基もしくは有機塩基のような塩基の存在下に行なわれる。

反応温度は特に限定されず、通常は冷却下から溶媒の沸点周辺の温度までの加熱下の範囲で反応が行なわれる。

式： $R^5R^6$  で示されるエステル化剤を使用する反応は通常、エーテル、テトラヒドロフラン等のような溶媒中で行なわれる。

反応温度は特に限定されず、通常は冷却下または常温で反応が行なわれる。

#### 製造法 BおよびC

化合物〔IV〕または化合物〔I〕またはそのカルボキシ基における反応性基またはその塩類は、化合物〔V〕またはその塩類、または化合物〔IV〕ま

- 38 -

たはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩類を、それぞれアミノ基へのホスフェノ基または保護されたホスフェノ基の導入反応に付すことによって製造することができる。

化合物(II)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(I)について例示したものが挙げられる。

この導入反応に使用する好適な導入剤としては、例えば三塩化リン、五塩化リン等のハロゲン化リン、オキシ塩化リン等が挙げられる。

この反応は通常、例えば塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化アルキレン、トルエン等のような溶媒中で行なわれる。

反応温度は特に限定されず、通常は冷却下、常態ないしは加温下にて反応が行なわれる。

この反応においては、化合物(II)または(IV)を例えばハロゲン化リン等の上記導入剤と反応させることによって得られた、 $R^1$ がジハロホスフェリル基である反応混合物は、さらに水で処理して $R^1$ がホスフェノ基である化合物(III)ま

たは(VI)として得てもよく、また同じ反応混合物をさらに例えばメタノール、エタノール等のアルコールのようなアルコール等で処理して、 $R^1$ がエステル化されたホスフェノ基である化合物(III)または(IV)を得てもよい。 $R^1$ がジハロホスフェリル基である化合物(III)または(IV)の反応生成物は上述の反応混合物から慣用の分離法によって得られ、次の工程の反応に使用されうことはもちろんである。

化合物(IV)のカルボキシ基が反応中にその反応性誘導体に変化する場合も、この反応の範囲内に包含される。

#### 製造法C

化合物(III)またはその塩類は、化合物(IV)を脱エステル化反応に付すことによって製造することができる。

好適な化合物(IV)の塩類としては、化合物(II)について例示したものを挙げることができる。

この反応は加水分解、還元等の常法によって行なうことができる。加水分解は好ましくは塩基ま

- 59 -

たは酸の存在下に行なわれる。好適な塩基としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属、上記金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ〔4.5.0〕ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセン-7等のような無機塩基および有機塩基が挙げられる。好適な酸としては、例えば酢酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸が挙げられる。トリフルオロ酢酸は、例えばアニソール等の陽イオン捕獲剤の存在下で使用することが好ましい。

反応は通常、水、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、またはそれらの混合物中で行なわれるが、反応に影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも行なうことができる。液体状の塩基

または酸も溶媒として使用することができる。反応温度は特に限定されず、通常は冷却下ないし加温下の範囲で反応が行なわれる。

還元は好ましくは、4-ニトロベンジル、2-ロウ化エチル、2,2,2-トリクロロエチル等のようなエステル部分の脱離に適用することができる。脱エステル反応に適用される還元法としては、例えば亜鉛、亜鉛アマルガム等の金属、または例えば塩化第一クロム、酢酸第一クロム等のクロム化合物塩と、例えば酢酸、プロピオン酸、塩酸等の有機酸もしくは無機酸との組合せを用いる還元法；および例えばパラジウム-炭素等の常用の金属触媒の存在下における接触還元法が挙げられる。

原料化合物(IIIa)の製造法を、以下詳細に説明する。

#### 製造法I

化合物(IIIa)は、化合物(V)またはその塩類を、アミノ基へのジハロホスフェリル基の導入反応に付すことにより製造することができる。

- 41 -

- 1143 -

- 42 -

この反応は製造法IおよびDの方法に準じて行なうことができる。

#### 製造法J

化合物(Wb)は、化合物(Wa)を、「ジハロホスホニル基」の「ジハロホスホニル基以外の保護されたホスホニル基」への置換反応に付すことにより製造することができる。

この置換反応は、化合物(Wa)をエステル化および/またはアミド化反応に付すことにより行なうことができる。

このエステル化反応は、化合物(Wa)をアルコールと反応させることにより行なうことができる。

好適なアルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール等が挙げられる。

アミド化反応は、化合物(Wa)をアミンと反応させることにより行なうことができる。

好適なアミンとしては、アンモニア、例えばメチルアミン、エチルアミン等の第一級アミン、例えばモルホリン、ジメチルアミン等の第二級アミ

ン等が挙げられる。

このエステル化反応またはアミド化反応は通常、例えば塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化アルキレン、テトラヒドロフラン、水のような溶媒中で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる溶媒中でも行なうことができる。

反応温度は特に限定されず、通常は冷却下または常温で反応が行なわれる。

#### 製造法K

化合物(Wa)またはその塩類は、化合物(Wb)を脱エステル化反応に付すことにより製造することができる。

この反応は製造法Gの方法に準じて行なうことができる。

原料化合物(Wa)の製造法を、以下詳細に説明する。

#### 製造法IおよびD

化合物(D)またはその塩類あるいは化合物(O)またはその塩類は、化合物(W)またはその塩類を、

- 4 3 -

化合物(O)または化合物(D)の塩と、それぞれ反応させることによって製造することができる。

化合物(O)、(D)および(D)の好適な塩類としては、化合物(D)について例示したものを挙げることができる。

この反応は通常、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸等のアルカン酸、ジメチルホルムアミド、ニトロメタン、アセトニトリルのような溶媒中で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも行なうことができる。

この反応は、例えばトリフルオロメタンスルホン酸、クロロスルホン酸等のスルホン酸等の存在下に行なうことが望ましい。

反応温度は特に限定されず、通常は冷却下から常温の範囲で反応が行なわれる。

#### 製造法FおよびH

化合物(Wa)またはその塩類は、化合物(O)またはその塩類あるいは化合物(D)またはその塩類を、化合物(X)またはその塩類とそれぞれ反応さ

せることによって製造することができる。

化合物(O)および(D)の好適な塩類としては、化合物(D)について例示したものと同一のものを使用することができる。

化合物(X)の好適な塩類としては、化合物(D)について例示した酸付加塩を挙げることができる。

この反応は水、リン酸塩緩衝液、アセトン、クロロホルム、アセトニトリル、ニトロベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドのような溶媒中で行なうことができるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる有機溶媒中でも行なうことができる。溶媒中、親水性溶媒は水と混合して用いてもよい。反応は好ましくは中性付近の溶媒中で行なわれる。化合物(O)または(D)が酸の形で使用される場合には、反応を塩基の存在下に行なってもよく、塩基の例としてはアルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩のような

- 4 4 -

- 4 5 -

-1144-

- 4 6 -

無機塩基、トリアルキルアミンのような有機塩基等が挙げられる。反応温度は特に限定されず、通常は冷却下、常温、加温下または加熱下で反応が行なわれる。

このようにして方法1〜3により上記のように得られた化合物は、常法により塩類に換いてもよい。

この発明の目的化合物〔I〕は高い抗菌活性を示し、グラム陽性およびグラム陰性病原菌を含む多数の微生物の増殖を抑制する。

目的化合物〔I〕を医薬として用いる場合は、医薬上許容される塩の形で用いてもよい。

この発明のセファム化合物〔I〕またはその塩類は、治療を目的として投与されるに際し、この化合物に医薬として許容しうる媒体、例えば経口、非経口もしくは外用投与に適した有機もしくは無機、固体または液体の賦形剤を混和した製剤の形で使用される。このような製剤としては、カプセル、錠剤、顆粒剤、軟膏、坐剤等の固体状製剤、または溶液剤、懸濁剤もしくは乳剤等の液剤があ

る。さらに所望により前記製剤中に補助剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、界面剤、その他の慣用添加剤等を含有させることもできる。

有効化合物の投与量は患者の年齢および症状に応じて変動するが、この発明の化合物の平均的な1回の投与量としては、約50mg、100mg、250mgおよび500mgの量が多いの病原菌により誘起される感染症の治療に有効である。一般に日用量としては1mgないし約1000mgまたはそれ以上の量が投与される。

この発明の目的化合物〔I〕は、水に難溶性の。対応する遊離アミノチアゾゾルル化合物またはチアゾルル化合物（すなわち、 $R^1-NH$ がアミノ基を意味する）と比較して、水に対してより大きな溶解度を有するという特徴があり、かつ $R^1$ なる基が生理条件下で切断されて対応する遊離アミノチアゾゾルル化合物またはチアゾルル化合物を生成するという長所を有するという点で特徴的である。

すなわち、この発明の目的は、水に難溶性の対

- 47 -

応するアミノチアゾゾルル化合物またはアミノチアゾルル化合物を、より易溶性の形で提供することにある。

以下、目的化合物〔I〕の有用性を示すために、この発明の代表的化合物の抗菌活性試験の結果を示す。

#### 試験法

試験管内抗菌活性を下記の寒天平板希釈法によって求めた。

トリブテゲース・ソー・ブロス（菌数 $10^8$ 個/ml）中で一夜培養した各試験菌株の白金耳をハート・インフュージョン・アガー（HI 一寒天）に接種した。この培地には抗菌剤が各濃度で含まれており、37℃で20時間培養した後最低発育阻止濃度（MIC）を測定した。（単位： $\mu g/ml$ ）

#### 試験化合物

7-〔2-アリルオキシミノ-2-（5-ホスファミノ-1,2,4-チアジゾール-3-イル）エトアミド〕-3-（1-ピリジニオニル）-3-セファム-4-カルボキシレート

- 49 -

（シシ臭性体）

#### 試験結果

試験菌	M.I.C. ( $\mu g/ml$ )
エシエリチア・コリ31	0.78

以下この発明を製造例および実施例に従って説明する。

#### 製造例1

2-アリルオキシミノ-2-（5-アミノ-1,2,4-チアジゾール-3-イル）酢酸（シシ臭性体）（10g）のテトラヒドロフラン（230ml）溶液に、ジフェニルジメチルメタン（12.76g）を水浴中冷却、攪拌下に少量ずつ加え、混合物を室温で2時間攪拌する。この混合物を結晶析出が始まるまで減圧濃縮し、室温で一夜放置する。沈殿を濾取して酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、2-アリルオキシミノ-2-（5-アミノ-1,2,4-チアジゾール-3-イル）酢酸ジフェニルメチルエステル（シシ臭性体）（5.41g）を得る。融点 $175 \sim 180^\circ C$ （分解）。母液と残渣とを合わせて蒸気乾燥する。残渣を

- 50 -

塩化メチレン-ジエタール(4:1)から結晶化させて、さらに目的化合物(6.7g)を得、これをアセトニトリルから再結晶する。

IR(ヌジ-ル): 3460, 1730, 1620, 1530, 1260,

1150, 1015 $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 4.71(2H, d, J=5Hz),

5.05-5.50(2H, m), 5.65-6.30(1H,

m), 7.0-7.4(1H, s), 7.40(1H, s),

8.22(2H, ブロード s)

#### 製造例2

五塩化リン(3.74g)の塩化メチレン(43ml)冷溶液に、2-アリルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアゾール-3-イル)酢酸ジフェニルメチルエステル(シソ臭性体)(3.94g)を-20℃で溶液下に加える。この混合物にピリジン(2.37g)を氷-アセトン浴中-22℃以下の温度で冷却しながら、攪拌下に加下し、さらに氷-塩浴中-9~-5℃で1時間攪拌を続ける。混合物を-35℃に冷却し、ピリジン(6.16g)をこれに加え、この混合物にメ

-51-

4.75(2H, d, J=5Hz), 5.0-5.5

(2H, m), 5.65-6.26(1H, m),

7.07(1H, s), 7.37(1H, s)

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Pとして:

計算値: C: 52.59, H: 4.61, N: 11.15

実測値: C: 52.44, H: 4.83, N: 10.19

#### 製造例3

2-アリルオキシミノ-2-(5-ジメチルシロキシルアミノ-1,2,4-チアゾール-3-イル)酢酸ジフェニルメチルエステル(シソ臭性体)(4.0g)およびアセトニトリル(10ml)の塩化メチレン(10ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(2.2ml)を氷-塩浴中-20℃以下で攪拌下に加下し、-8~-2℃で20分間攪拌を継続する。反応混合物の溶液を減圧下で除去し、残った油状物を酢酸エチル(60ml)と水(50ml)との溶液に溶解して、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 6に調整する。水層を分取し、酢酸エチル(60ml)を加えながら6N塩酸でpH 1に調整する。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出

-53-

ジノール(5.5ml)の塩化メチレン(36ml)溶液を-12℃以下で滴下する。混合物を-10℃~-0℃で10分間攪拌し、0~-15℃でさらに10分間攪拌する。反応混合物に冷水(70ml)を加え、有機層を分取し、水(100ml)および塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した後、蒸発乾燥する。残った油状物をシリカゲル(140g)を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン/酢酸エチル(2/1~1/2)で層出する。目的化合物を含む部分を合わせ、蒸発乾燥して、2-アリルオキシミノ-2-(5-ジメチルシロキシルアミノ-1,2,4-チアゾール-3-イル)酢酸ジフェニルメチルエステル(シソ臭性体)(2.90g)を油状物として得る。この油状物を冷蔵庫中一夜放置すると結晶化する。融点91~95℃。

IR(Film): 3500, 3100-2800, 1750, 1590,

1550, 1450, 1390, 1280-1230, 1185,

1115, 1070-1010 $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 3.75(6H, d, J=12Hz)

-52-

する。有機層と抽出液とを合わせ、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して蒸発乾燥する。酢酸エチル(8ml)を残渣に加えて溶解した後に、酢酸ナトリウム(0.98g)のメタノール(25ml)溶液を加え、混合物を蒸発乾燥する。残渣をジソプロピルエーテル中で粉砕して、2-アリルオキシミノ-2-(5-ジメチルシロキシルアミノ-1,2,4-チアゾール-3-イル)酢酸ナトリウム(シソ臭性体)(2.67g)を得る。融点131~137℃(分解)。

IR(ヌジ-ル): 3420, 3100, 1690, 1670,

1615, 1530 $\text{cm}^{-1}$

NMR(D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ): 3.92(6H, d, J=12Hz),

4.80(2H, m), 5.18-5.70(2H, m),

5.70-6.48(1H, m)

#### 製造例4

製造例1の方法に準じて、下記化合物を得る。

2-エトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアゾール-3-イル)酢酸ジフェニルメ

-54-

チルエステル(シラ異性体)、融点19.3~

19.65℃(分解)。

IR(メジャー):3460, 1755, 1610, 1530,  
1500 $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ):1.20(3H, t, J=7Hz),  
4.25(2H, q, J=7Hz), 7.10(1H,  
s), 7.3(10H, m), 8.27(2H, s)

#### 製造例5

製造例2の方法に準じて、下記化合物を得る。

2-エトキシイミノ-2-[5-ジメチルシロ  
スフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3  
-イル]酢酸ナトリウム(シラ異性体)、融点  
128~130℃。

IR(メジャー):3070, 1750, 1590, 1530, 1450,  
1390, 1250, 1240, 1185, 1140, 1110,  
1095, 1060, 1040 $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ):1.18(3H, t, J=7Hz),  
3.68(6H, d, J=11Hz), 4.20(2H,  
q, J=7Hz), 7.00(1H, s), 7.30  
(10H, s), 10.6~11.5(1H, ブロード s)

-55-

に1.5時間攪拌する。一方別に、7-アミノ-3  
-(1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4  
-カルボキシレート・ジ塩酸塩(400mg)とト  
リメチルシリルアセタミド(2g)との塩化メ  
チレン(4ml)中混合物を室温で攪拌して得る溶  
液を-30℃に冷却する。この冷却液を前記で製  
造した活性化混合物に加え、この混合物を-20  
~-15℃で30分間攪拌し、次いで-15~0  
℃でさらに20分間攪拌する。混合物を炭酸水素  
ナトリウム6%水溶液(5ml)中に注ぎ、6%塩  
酸でpH3に調整し、ろ過して塩化メチレンを回  
収する。残った水溶液を水で72mlに希釈し、非  
イオン性吸着樹脂、「ダイアイオンHR-20」  
(商標:三愛化成工業(株)製)(3.6ml)を用い  
るカラムクロマトグラフィーに付す。カラムを水  
洗した後、3.0%水性メタノールおよび4.0%水  
性メタノールで順次に溶出する。目的化合物を含  
む部分を集め、減圧蒸留によりメタノールを回収  
し、濃縮乾燥して、7-(2-アリルオキシイミ  
ノ-2-[5-ジメチルシロスフェリルアミノ-

-57-

#### 製造例6

製造例5の方法に準じて、下記化合物を得る。

2-エトキシイミノ-2-[5-ジメチルシロ  
スフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3  
-イル]酢酸ナトリウム(シラ異性体)、融点  
142~148.5℃(分解)。  
IR(メジャー):3500, 3430, 2700, 1670, 1610,  
1530, 1400, 1280, 1270, 1180, 1145,  
1110, 1050, 1030 $\text{cm}^{-1}$   
NMR(D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ):1.34(3H, t, J=7Hz), 3.90  
(6H, d, J=12Hz), 4.31(2H, q,  
J=7Hz)

#### 実施例1

2-アリルオキシイミノ-2-[5-ジメチル  
シロスフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール  
-3-イル]酢酸ナトリウム(シラ異性体)  
(35.85mg)および炭酸水素ナトリウム(4.2  
mg)のH<sub>2</sub>N-ジメチルアセタミド(3.6ml)  
中懸濁液に、メチルスルホニルクロリド(1.72  
mg)を水中で冷却、攪拌下に加え、室温でさら  
に15分間攪拌する。融点157~165℃(分  
解)。

IR(メジャー):3350, 3200, 1770, 1670, 1610,  
1520 $\text{cm}^{-1}$   
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ):3.12および3.50(2H,  
ABq, J=18Hz), 3.67(6H, d, J=11Hz),  
4.65(2H, m), 5.0~6.0  
(5H, m), 5.08(1H, d, J=5Hz),  
5.72(1H, d, J=5Hz), 8.17(2H,  
m), 8.53(1H, m), 9.35(2H, m)

#### 実施例2

五塩化リン(4.99g)の塩化メチレン(60  
ml)溶液に、2-エトキシイミノ-2-[5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル]酢酸  
クロリド・モノ塩酸塩(シラ異性体)(5.42g)  
を水中で冷却、攪拌下に加え、さらに室温で1時  
間攪拌を続ける。混合物を希薄範囲で濃度をア

-58-

セトン(30 ml)に溶解する。この溶液を、7-アミノ-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート・ジ塩酸塩(5.42 g)の4%水性アセトン(50 ml)に水中で冷却、攪拌下、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 6.5に調整しながら調下する。水中で1時間攪拌後、アセトンを留去し、残った水溶液を6N塩酸でpH 1に調整する。生成する不溶物を濾去し、濾液を非イオン性吸着樹脂、「ダイイオンHP-20」(540 ml)を用いるカラムクロマトグラフィーに付す。

水、5%水性メタノール、10%水性メタノールおよび20%水性メタノールで順次溶出する。目的化合物を含む部分を集め10 mlになるまで減圧濃縮する。残る溶液をアセトン(200 ml)中に攪拌下に加す。生成する沈殿を採取、乾燥して、7-〔2-エトキシエチル-2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド〕-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シキル

-59-

アセトアミド)-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シキル異性体)溶液に臭化トリメチルシリル(3.2 g)を氷浴中で冷却、攪拌下で調下し、室温でさらに1時間攪拌する。混合物に酢酸(0.5 ml)を加え、混合物をジソプロピルエーテル(500 ml)中に攪拌下に加す。油状生成物を傾斜して分離し、水(50 ml)に溶解する。水溶液を非イオン性吸着樹脂、「ダイイオンHP-20」(50 ml)を用いるカラムクロマトグラフィーに付す。水および10%水性メタノールで溶出する。目的化合物を含む部分を集め、メタノールを減圧留去し、凍結乾燥して、7-〔2-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル〕アセトアミド)-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シキル異性体)(250 mg)を得る。融点175~181°C(分解)。  
IR(メタノール): 3200, 2350, 1780, 1670, 1630, 1520 cm<sup>-1</sup>

-61-

性体)(259 g)を得る。融点165~173°C(分解)。

IR(メタノール): 3200, 2350, 1780, 1670, 1630, 1510 cm<sup>-1</sup>  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O, δ): 1.19(3H, t, J=7 Hz), 3.1~3.7(2H, m), 3.9~4.5(2H, m), 5.23(1H, d, J=5 Hz), 5.0~6.1(2H, m), 5.91(1H, d, J=5 Hz), 8.26(2H, m), 8.65(1H, m), 9.18(2H, m)

## 実施例3

実施例1の操作に準じて、2-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート・ジ塩酸塩(560 mg)から製造した反応混合物中の7-〔2-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド〕-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シキル異性体)溶液に臭化トリメチルシリル(5.6 g)を氷浴中で冷却、攪拌下で調下し、室温でさらに1時間攪拌する。混合物に酢酸(0.5 ml)を加え、混合物をジソプロピルエーテル(500 ml)中に攪拌下に加す。油状生成物を傾斜して分離し、水(50 ml)に溶解する。水溶液を非イオン性吸着樹脂、「ダイイオンHP-20」(50 ml)を用いるカラムクロマトグラフィーに付す。水および10%水性メタノールで溶出する。目的化合物を含む部分を集め、メタノールを減圧留去し、凍結乾燥して、7-〔2-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド〕-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シキル異性体)(250 mg)を得る。融点160~169°C(分解)。

-60-

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O, δ): 3.51(2H, m), 4.72(2H, m), 5.06~6.30(5H, m), 5.23(1H, d, J=5 Hz), 5.92(1H, d, J=5 Hz), 8.27(1H, m), 8.70(1H, m), 9.13(2H, m)

## 実施例4

実施例1~3の方法に準じて、下記化合物を得る。

7-〔2-エトキシエチル-2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド〕-3-(1-メチル-4-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シキル異性体)。融点160~169°C(分解)。

IR(メタノール): 3250, 1770, 1670, 1630, 1520 cm<sup>-1</sup>  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O, δ): 1.24(3H, t, J=7 Hz), 3.70(2H, m), 4.22(3H, s), 4.35(4H, m), 5.21(1H, d, J=5 Hz), 5.83(1H, d, J=5 Hz), 7.95(2H, d, J=7 Hz), 8.62(2H, m)

-62-



d,  $\tau=7.8\text{H}$ )製造例7

五塩化リン(2.43.36g)のトルエン(2.5g)中懸濁液に、2-アリアルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸(シソ異性体)(1.02.6g)を、0℃で冷却、攪拌下に加え、4~8℃でさらに45分間攪拌する。反応混合物を水-冷水(1.5g)中に攪拌下に注ぐ。有機層を分離し、冷水(2g)および食塩水(1g)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、蒸発乾固する。残渣をジイソプロピルエーテル(150ml)中で粉砕し、混合物を3℃で10分間攪拌する。生成する沈殿を採取し、冷ジイソプロピルエーテル(50ml)で洗浄後、乾燥して、2-アリアルオキシミノ-2-(5-ジクロロホスフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸クロリド(シソ異性体)(1.28.7g)を得る。融点128~129℃。

IR(ヌーメル): 1798, 1774, 1585, 1250, 1125,

-63-

IR(ヌーメル): 1790, 1590, 1530, 1220, 1120,

1050, 1010, 940 $\text{cm}^{-1}$ 製造例9

五塩化リン(10.92g)の塩化メチレン(110ml)溶液に、2-アリアルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸(シソ異性体)(1.14g)を、0℃で冷却、攪拌下に加え、-15~-5℃でさらに50分間攪拌する。この混合物にメタノール(2.4g)のピリジン(15.82g)溶液を-30~-10℃で攪拌下に滴下し、-10℃でさらに20分間攪拌する。反応混合物に水(110ml)を滴下し、混合物を水酸化ナトリウム1N水溶液でpH 2に調整して、0℃で30分間攪拌する。生成する沈殿を採取、水洗、乾燥して、2-アリアルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(シソ異性体)(8.40g)を得る。融点167~168℃。

IR(ヌーメル): 3425, 3260, 3140, 1745, 1625, 1600, 1540, 1440, 1410, 1290, 1145,

-65-

1040, 985 $\text{cm}^{-1}$ 製造例8

製造例7の方法に準じて、下記化合物を得る。

(1) 2-エトキシミノ-2-(5-ジクロロホスフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸クロリド(シソ異性体)、融点115℃。

IR(ヌーメル): 1780, 1590, 1530, 1220, 1050, 960, 910 $\text{cm}^{-1}$ NMR( $\delta$ -アセトン,  $\delta$ ): 1.37(3H, t,  $\tau=7.8\text{H}$ ), 4.45(2H, q,  $\tau=7.8\text{H}$ )元素分析:  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$  計算値:

計算値: C: 20.48, H: 1.71, N: 15.93,

O: 30.33, P: 8.82

実測値: C: 20.79, H: 1.78, N: 16.22,

O: 30.63, P: 8.98

(2) 2-アリアルオキシミノ-2-(5-ジクロロホスフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸クロリド(シソ異性体)、融点127~130℃。

-64-

1075, 1015, 995 $\text{cm}^{-1}$ NMR( $\delta$ -DMF,  $\delta$ ): 3.83(3H, s), 4.7(2H, m), 5.0-5.5(2H, m), 5.7-6.3(1H, m), 8.25(2H, s)製造例10

五塩化リン(6.54g)およびピリジン(3.73g)の塩化メチレン(6.54ml)中混合物に、2-アリアルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(シソ異性体)(3.81g)を-15℃で冷却しながら攪拌下に加え、-10~-5℃でさらに30分間攪拌する。反応混合物に水(300ml)を-10~-5℃でに加え、有機層を分離し、水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、蒸発する。残渣をメタノール(2.51g)とピリジン(1.49g)との塩化メチレン(7.85ml)溶液に-20~-10℃で攪拌下に加え、-10~-5℃で30分間、室温でさらに4時間攪拌する。混合物を水(1g)で希釈し、6N硫酸でpH 1.0に調整する。有機層を分離、水洗し、無水硫酸マグネ

-66-

シウムで乾燥後、蒸発乾固する。残渣をジエチルエーテル中で粉砕して、2-アリルオキシイミノ-2-(5-ジメチルホスホリル)アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(シソ異性体)(3.87g)を得る。融点113~114℃。

IR(メソ-ル): 3080, 1745, 1595, 1535, 1430, 1390, 1270, 1250, 1230, 1110, 1030 $\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.73(6H, d, J=12Hz), 3.87(3H, s), 4.7-5.0(2H, m), 5.1-5.5(2H, m), 5.7-6.3(1H, m)

#### 製造例 11

2-アリルオキシイミノ-2-(5-ジメチルホスホリル)アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(シソ異性体)(3.73g)のテトラヒドロフラン(10.6ml)溶液に、水酸化ナトリウム1N水溶液(23.4ml)を加え、混合物を常温で2時間攪拌する。反応混合物を6N塩酸でpH 5に調整し、酢酸エチルで洗浄する。水層を分取し、6N塩酸でpH 1.0に

-67-

2-メトキシイミノ-2-(2-ジメチルホスホリル)アミノチアゾール-4-イル)酢酸エチルエステル(シソ異性体)。油状物。  
 IR(フィルム): 3480, 3120, 3000, 2950, 2900, 1740, 1630, 1580, 1530, 1465, 1450, 1375, 1290-1240, 1200-1170, 1170-1020, 970, 920, 850, 785 $\text{cm}^{-1}$   
 NMR(DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ): 1.30(3H, t, J=7Hz), 3.72(6H, d, J=12Hz), 3.92(3H, s), 4.33(2H, q, J=7Hz), 7.34(1H, s), 10.29(1H, ブロード s)

#### 製造例 13

製造例3および11の方法に準じて、下記化合物を得る。

2-メトキシイミノ-2-(2-ジメチルホスホリル)アミノチアゾール-4-イル)酢酸ナトリウム(シソ異性体)、融点152~160℃(分解)。  
 IR(メソ-ル): 1620, 1545, 1400, 1275, 1185, 1045 $\text{cm}^{-1}$

-69-

調整し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣をメタノール(50ml)に溶解してこの溶液を、酢酸ナトリウム(8.7g)のメタノール(90ml)溶液に常温で攪拌下に滴下し、同温でさらに1時間攪拌する。この混合物に酢酸エチル(200ml)を加え、生成する沈殿を回収し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、2-アリルオキシイミノ-2-(5-ジメチルホスホリル)アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸ナトリウム(シソ異性体)(3.26g)を得る。融点168~173℃(分解)。  
 IR(メソ-ル): 3450, 1590, 1535, 1395, 1270, 1190, 1130, 1050, 1025, 945, 845 $\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.65(6H, d, J=12Hz), 4.5-4.8(2H, m), 5.0-5.6(2H, m), 5.7-6.4(1H, m)

#### 製造例 12

製造例2および10の方法に準じて、下記化合物を得る。

-68-

NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 3.79(6H, d, J=11Hz), 3.91(3H, s), 7.07(1H, s)

#### 製造例 14

7-(2-チエニル)アセトアミド-3-(3-クロロ-1-ピリジニル)メチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(2.25g)およびN,N-ジメチルアミン(6.0g)の塩化メチレン(400ml)中混合物に、トリメチルシリクロリド(50.0g)を常温で攪拌下に滴下し、同温でさらに15分間攪拌する。反応混合物を-30℃に冷却し、これに塩化リン(3.12g)を攪拌下に加え、-30~-25℃でさらに1時間攪拌する。反応混合物を1,3-ブタンジオール(45g)の塩化メチレン(400ml)冷溶液に浴中で冷却、攪拌下に加え、常温で1時間攪拌する。生成する沈殿を回収して塩化メチレンで洗浄し、メタノール(50ml)に再溶解する。溶液を活性炭(1g)処理した後、母液をアセトン(500ml)中に攪拌下に注ぎ、なお常温で50分間攪拌する。生成する沈殿を回収し、アセトン

-70-

で洗淨後、乾燥して、7-アミノ-3-(1-3-クロロ-1-ビリジニオメチル)-3-セファエム-4-カルボキシレート・ジ塩酸塩(17.7g)を得る。融点160~165°C。

IR(メジウム): 3550, 1790, 1720, 1620, 1490, 1170 $\text{cm}^{-1}$

NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 3.50および3.80(2H, ABq, J=18Hz), 5.28(1H, d, J=4Hz), 5.40(1H, d, J=4Hz), 5.48および5.80(2H, ABq, J=14Hz), 8.0-8.3(1H, m), 9.27-9.57(3H, m)

#### 製造例 15

製造例 14の方法に準じて、下記化合物を得る。

7-アミノ-3-(4-メトキシ-1-ビリジニオメチル)-3-セファエム-4-カルボキシレート・塩酸塩。

IR(メジウム): 3400, 1780, 1640, 1570, 1525, 1420 $\text{cm}^{-1}$

NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 3.20および3.57(2H, ABq, J=18Hz), 4.10(3H, s), 5.00および

-71-

3.87(2H, ABq, J=18Hz), 4.53(2H, ブロード s), 5.20(1H, d, J=4Hz), 5.53(1H, d, J=4Hz)

元素分析,  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_4\text{P}_8$  として:

計算値: C: 25.09, H: 2.81, N: 4.88,

S: 22.32, P: 19.84

実測値: C: 25.11, H: 2.78, N: 5.04,

S: 22.93, P: 20.23

#### 製造例 17

7-アミノ-3-ジメチルスルホニオメチル-3-セファエム-4-カルボキシレート・ビス(トリフルオロメタンサルホン酸)(57.45g)のH<sub>2</sub>O-ジメチルスルホニアミド(10ml)溶液に、ピリジン(395g)を氷浴中冷却、攪拌下に加え、0~5°Cでさらに30分間攪拌する。反応混合物を水で50mlに希釈し、この溶液を高圧液体クロマトグラフィーに付して反応生成物を確認し、収量を計算する。この溶液には7-アミノ-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セファエム-4-カルボキシレート(13.35g)が含まれ

-73-

および5.20(2H, ABq, J=14Hz), 5.20(1H, d, J=4Hz), 5.23(1H, d, J=4Hz), 7.47(2H, d, J=7Hz), 8.67(2H, d, J=7Hz)

#### 製造例 16

7-アミノセファロスポラン酸(6.0g)と酸化ジメチル(13.6g)とのアセトニトリル(30ml)中混合物に、トリフルオロメタンサルホン酸(9.0g)を氷浴中冷却下、18°C未満の温度で攪拌下に加え、15~18°Cでなお30分間攪拌する。反応混合物に酢酸エチル(80ml)を加え、混合物に塩基を加えて室温で1時間攪拌する。生成する沈殿を回収し、酢酸エチルで洗淨した後、乾燥して、7-アミノ-3-ジメチルスルホニオメチル-3-セファエム-4-カルボキシレート・ビス(トリフルオロメタンサルホン酸)(8.55g)を得る。融点190~195°C(分解)。

IR(メジウム): 3150, 3000, 1790, 1700, 1635, 1600, 1490, 1420, 1220, 1160, 1020 $\text{cm}^{-1}$

NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 3.00(6H, s), 3.67および

-72-

ている。

#### 製造例 18

7-アミノセファロスポラン酸(4.50g)およびテオシアン酸カリウム(14.55g)のアセトニトリル(22.5ml)中混合物に、トリフルオロメタンサルホン酸(6.75g)を18°C以下の温度に氷浴中冷却、攪拌下に加えて、15~18°Cでなお30分間攪拌する。7-アミノ-3-シアノオメチル-3-セファエム-4-カルボン酸を含むこの反応混合物を、ピリジン(118.5g)と水(150ml)との混液に50~35.5°Cで攪拌下に加える。この混合物を直ちに、イソプロピルアルコール(900ml)とジイソプロピルエーテル(1.2g)との混液に氷浴中冷却、攪拌下に加える。生成する沈殿を回収し、イソプロピルアルコールおよびジイソプロピルエーテルで洗淨し、次いで水(1g)に再溶解する。不溶物を除去し、母液を酸性アルミナ(150g)充填カラムを通過させる。母液1.38gを重量約60gまで濃縮し、氷浴中冷却下30分間攪拌する。生成

-74-

する沈殿を採取し、メタノールおよびジソプロ  
ピルエーテルで洗浄後、乾燥して、7-アミノ  
3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフェム  
4-カルボキシレート・チオシアネート(12.5  
g)を得る。融点175~180°C(分解)。  
IR(メジャー): 2600-2300, 2050, 1790, 1650,  
1630, 1560, 1150, 1045 $\text{cm}^{-1}$   
NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 3.33および3.67(2H, ABq,  
J=18Hz), 5.12(1H, d, J=4Hz),  
5.50(1H, d, J=4Hz), 5.33および  
5.51(2H, ABq, J=14Hz), 7.84  
-8.24(2H, m), 8.4-8.7(1H, m),  
8.75-9.03(2H, m)

#### 製造例 19

7-アミノセファロスポラン酸(40g)とチ  
オシアネートカリウム(15.7g)とのアセチ  
リル(200ml)中混合物に、トリフルオロメ  
タンスルホン酸(40ml)を15°C以下の温度に水  
浴中冷却、攪拌下に滴下し、5~15°Cで30分  
間攪拌し、常温で40分間攪拌する。反応混合物

-75-

攪拌下に加え、-13~-10°Cで20分間、  
-5~0°Cでなお30分間攪拌する。反応混合物  
を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(1g)中に攪  
拌下に加え、水層を分取する。有機層を水で2回  
(800ml, 400ml)抽出し、抽出液を水層と  
合わせてこの水溶液を6N塩酸でpH 1.5に調整  
し、生成する沈殿を析出する。母液を非イオン性  
吸着樹脂「ダイアキオンHP-20」(6g)を用  
いるカラムクロマトグラフィーに付す。カラムを  
水(10g)で洗した後、20倍水性メタノールで  
溶出する。目的化合物を含む部分と合わせて水層  
化ナトリウム1N水溶液でpH 6.0に調整し、重  
量318gになるまで減圧濃縮する。この溶液に  
イオン交換樹脂「ダウエクセス50 $\text{W}$  10 $\times$   
(H<sup>+</sup>型)」「ダウケミカル社製」(120g)  
を加え、混合物を5分間攪拌する。樹脂を水洗、  
水(142ml)で洗し、母液と洗液とを合わせる。  
合わせた母液をノープターノール(2.5g)と-15  
~-10°Cで混合し、この溶液にアセトン(2.5  
g)を-10°Cで攪拌下に滴下し、冷却浴を除く

-77-

を冷水(400ml)中に注ぎ、30分間攪拌する。  
生成する沈殿を採取し、水およびアセトンで洗浄  
後、乾燥して、7-アミノ3-セファロスポラン  
3-セフェム4-カルボキシ酸(2.62g)  
を得る。融点175~180°C(分解)。  
IR(メジャー): 3170, 2600, 2350, 2160, 1800,  
1615, 1530 $\text{cm}^{-1}$   
NMR( $\text{D}_2\text{O}$ +DCl,  $\delta$ ): 3.80(2H, s), 4.30  
(2H, s), 5.20(1H, d, J=5Hz),  
5.40(1H, d, J=5Hz)

#### 実施例 5

7-アミノ3-(1-ビリジニオメチル)-  
3-セフェム4-カルボキシレート・ジ塩酸塩・  
2水和物(56g)の塩化メチレン(112g)  
中懸濁液に、トリメチルシリルアセタミド  
(280g)を加え、混合物を常温で15分間攪  
拌する。母液を-20°Cに冷却してこれに、2-  
アブリンオキシミノ-2-(5-ジクロロホス  
フィラミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
酢酸クロリド(シソ異性体)(51g)を同温で

-76-

加熱、40分間攪拌を続ける。生成する沈殿を採  
取し、アセトン(500ml)で洗浄した後、乾燥  
して、7-(2-アブリンオキシミノ-2-(5-  
オキサフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-  
3-イル)アセタミド)-3-(1-ビリジニ  
オメチル)-3-セフェム4-カルボキシレ  
ート(シソ異性体)(60.6g)を得る。融点175  
~181°C(分解)。

#### 実施例 6

粗製7-アミノ3-(1-メチル-4-ビ  
リジニオメチル)-3-セフェム4-カルボ  
キシレート(純度: 59.9%, 14.68g)の水  
(145ml)中懸濁液を、トリエチルアミンでpH  
6.1に調整し、これにアセトン(73ml)を加え  
る。この溶液に2-エトキシミノ-2-(5-  
ジクロロホスフィラミノ-1,2,4-チアジ  
アゾール-3-イル)酢酸クロリド(シソ異性体)  
(10.20g)を、水浴中冷却、攪拌下で3~7  
°Cで少量ずつ加える。添加中、反応混合物をトリ  
エチルアミンでpH 6~7に維持する。3~5°C

-78-

で1時間攪拌後、反応混合物を蒸留してアセトン  
を回収する。水溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液  
でpH 6.0に調整し、常温で30分間攪拌し、次  
いで6 N塩酸によりpH 1.5に調整する。生成す  
る沈殿を濾去し、母液を非イオン性吸着樹脂、  
「ダイヤイオンHR-20」(980 ml)を用いる  
カラムクロマトグラフィーに付す。カラムを水  
(4 l)洗後、水性メタノール(10~30%)  
で溶出する。溶出液を合わせ、メタノールを留去  
し、濃縮乾燥して、7-(2-エトキシミノ-  
2-(5-ホスフェノアミノ-1,2,4-チアジ  
アゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(1-  
メチル-4-ビリジニオメチル)-3-セフ  
エム-4-カルボキシレート(シラ異性体)  
(1.81 g)を得る。融点160~169°C  
(分解)。

#### 実施例7

(a) 2-メトキシミノ-2-(2-ジメチル  
ホスフェノアミノチアゾール-4-イル)酢酸  
ナトリウム(シラ異性体)(3.20 g)と炭酸水

-79-

性体を含む混合物に臭化トリメチルシリ  
(1.48 g)を3~8°Cで攪拌下に滴下し、常  
温でさらに2.5時間攪拌する。反応混合物をジ  
ソプロピルエーテル(1.5 l)中に注ぎ、生成す  
る樹脂状油状物を傾斜して分離する。油状物を水  
(300 ml)に溶解し、1 N塩酸でpH 1に調整  
して、非イオン性吸着樹脂、「ダイヤイオンHR-  
20」(320 ml)を用いるカラムクロマトグラ  
フィーに付す。カラムを水(1.4 l)洗した後、  
20%水性メタノールで溶出する。目的化合物を  
含む画分を集め、メタノールを留去し、濃縮乾燥  
して、7-(2-メトキシミノ-2-(2-ホ  
スフェノアミノチアゾール-4-イル)アセトア  
ミド)-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セ  
フエム-4-カルボキシレート(シラ異性体)  
(1.3 g)を得る。融点155~164°C(分解)。  
IR(メタノール): 3200, 1735, 1660, 1630, 1610,  
1530, 1490, 1340, 1210, 1185, 1155,  
1060, 1040 cm<sup>-1</sup>  
NMR(D<sub>2</sub>O+N<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub>, δ): 3.25および3.70(2H,

-81-

メチルナトリウム(0.81 g)とのH, N-ジメチル  
アセトアミド(3.2 ml)中混合物に、メタンスル  
ホンクロリド(1.8 g)を水中で冷却、攪拌  
下に加え、なお1時間攪拌し、-25°Cに冷却す  
る。この冷混合物に、7-アミノ-3-(1-ビ  
リジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキ  
シレート・ジ塩酸塩・2水和物(3.52 g)およ  
びトリメチルシリルアセトアミド(1.76 g)の  
塩化メチレン(35 ml)溶液を、-23~-20  
°Cで攪拌下に加え、-20~-12°Cで30分間、  
-12~-5°Cで25分間攪拌して、7-(2-メ  
トキシミノ-2-(2-ジメチルホスフェリ  
ルアミノチアゾール-4-イル)アセトアミド)-  
3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム  
-4-カルボキシレート(シラ異性体)を含む混  
合物を得る。

(b) 7-(2-メトキシミノ-2-(2-ジメ  
チルホスフェノアミノチアゾール-4-イル)  
アセトアミド)-3-(1-ビリジニオメチル)-  
3-セフエム-4-カルボキシレート(シラ異

-80-

ABQ, J=16 Hz), 4.00(3H, s),  
5.31(1H, d, J=5 Hz), 5.38および  
5.61(2H, ABQ, J=14 Hz), 5.88  
(1H, d, J=5 Hz), 7.07(1H, s),  
8.19(2H, m), 8.58(1H, m), 8.98  
(2H, m)

#### 実施例8

7-(2-アリアルオキシミノ-2-(5-ホ  
スフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド)-3-(1-ビリジニオメ  
チル)-3-セフエム-4-カルボキシレート  
(シラ異性体)(5.81 g)の水(140 ml)中  
懸濁液を7.4 Nアンモニア水溶液でpH 5.4に  
調整し、溶液を濃縮乾燥して、7-(2-アリアル  
オキシミノ-2-(5-ホスフェノアミノ-  
1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミ  
ド)-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフ  
エム-4-カルボキシレート・モノアンモニウ  
ム塩(6.0 g)を得る。融点200~210°C(分  
解)。

-82-

IR(メジール): 3500-3100, 1770, 1673, 1605,  
1535, 1287 $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 9

7-[2-アリアルキシイミノ-2-(5-ホ  
スフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ  
チル)-3-セフェム-4-カルボキシレート  
(シソ異性体) (5.81g) の水 (150ml) 中  
懸濁液を水酸化ナトリウム 1N 水溶液で pH 3.0  
に調整し、この溶液を凍結乾燥して、7-[2-  
アリアルキシイミノ-2-(5-ホスフェノアミ  
ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(1-ビリジニオメチル)-3-  
セフェム-4-カルボキシレート・モノナトリウ  
ム塩 (シソ異性体) (6.0g) を得る。融点 200  
~210°C (分解)。

IR(メジール): 3500-3100, 1770, 1670, 1630,  
1610, 1525 $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 10

7-[2-アリアルキシイミノ-2-(5-ホ

-83-

スフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ  
チル)-3-セフェム-4-カルボ  
キシレート・カルシウム塩 (シソ異性体) (6.2  
g) を得る。融点 >230°C。

IR(メジール): 3500-3100, 1770, 1670, 1635,  
1610, 1525, 1290 $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 12

7-[2-アリアルキシイミノ-2-(5-ホ  
スフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ  
チル)-3-セフェム-4-カルボキシレート  
(シソ異性体) (5.81g) を酢酸カリウムと反  
応させて、7-[2-アリアルキシイミノ-2-  
(5-ホスフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾ  
ール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ビリ  
ジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキ

-85-

スフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ  
チル)-3-セフェム-4-カルボキシレート  
(シソ異性体) (5.81g) の水 (150ml) 中  
懸濁液を水酸化ナトリウム 1N 水溶液で pH 6.0  
に調整し、この溶液を凍結乾燥して、7-[2-  
アリアルキシイミノ-2-(5-ホスフェノアミ  
ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(1-ビリジニオメチル)-3-  
セフェム-4-カルボキシレート・ジナトリウム  
塩 (シソ異性体) (6.1g) を得る。融点 205  
~215°C (分解)。

IR(メジール): 3500-3100, 1765, 1670, 1640-  
1600, 1530, 1290 $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 11

7-[2-アリアルキシイミノ-2-(5-ホ  
スフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ  
チル)-3-セフェム-4-カルボキシレート  
(シソ異性体) (5.81g) の水 (150ml) 中

-84-

レート・ジカリウム塩 (シソ異性体) (6.40g)  
を得る。融点 143~148°C (分解)。

IR(メジール): 3150, 1760, 1660, 1605, 1520,  
1280, 1150, 1010 $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 13

7-[2-アリアルキシイミノ-2-(5-ホ  
スフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ  
チル)-3-セフェム-4-カルボキシレート・  
モノアンモニウム塩 (シソ異性体) (5.00g)  
の水 (2ml) 溶液に、N、N-ジエチルアセ  
トアミド (3.5ml) を加え、混合物を冷蔵庫中に 3 日  
間放置する。生成する沈殿を採取し、N、N-ジ  
エチルアセトアミド 70 倍水溶液およびアセトン  
で順次洗浄し、風乾して、7-[2-アリアルキ  
シイミノ-2-(5-ホスフェノアミノ-1,2,4-  
チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-  
3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-  
4-カルボキシレート・モノアンモニウム塩・6  
水和物の N、N-ジエチルアセトアミド 1 分子附

-86-

媒和物(シソ異性体)(200mg)を結晶として得る。融点90~95℃。

IR(スプレー): 3400, 3150, 1774, 1680, 1614, 1575, 1538, 1536, 1515, 1290, 1210 $\text{cm}^{-1}$

NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 1.12(3H, t, J=7Hz), 1.18(3H, t, J=7Hz), 2.10(3H, s), 3.20および3.70(2H, ABq, J=18Hz), 3.55(2H, q, J=7Hz), 3.42(2H, q, J=7Hz), 4.8(2H, m), 5.50(1H, d, J=5Hz), 5.93(1H, d, J=5Hz), 5.1-6.5(5H, m), 8.10(2H, m), 8.60(1H, m), 8.95(2H, m)

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_9\text{O}_9\text{P}_2\text{S}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ として:

計算値: C: 38.00, H: 5.89, N: 15.54,

$\text{H}_2\text{O}$ : 13.15

実測値: C: 37.99, H: 5.56, N: 15.38,

$\text{H}_2\text{O}$ : 13.5

#### 実施例14

7-(2-エトキシイミノ-2-(5-オクサ-

-87-

ナル)-5-セフエム-4-カルボキシレート(シソ異性体)(5.0g)の水(50ml)溶液を1N水酸化アンモニウムでpH 4.2に調整し、凍結乾燥して、7-(2-プロポキシイミノ-2-(5-オクサフェノアミノ-1,2,4-チアジゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(1-ビリジニオメチル)-5-セフエム-4-カルボキシレート・モノアンモニウム塩(シソ異性体)(4.88g)を粉末として得る。

(b) 上記で得たモノアンモニウム塩(1.0g)を水(4ml)に溶解し、これにH, N-ジエチルアセトアミド(1.2ml)を加える。混合物を常温で放置して結晶を析出させ、さらに1時間氷冷する。析出する結晶を採取し、H, N-ジエチルアセトアミド80%冷水溶液(1.5ml)およびアセトンで順次洗浄した後、乾燥して、7-(2-プロポキシイミノ-2-(5-オクサフェノアミノ-1,2,4-チアジゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(1-ビリジニオメチル)-5-セフエム-4-カルボキシレート・モノアンモニウム塩の

-89-

ノアミノ-1,2,4-チアジゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(1-メチル-4-ビリジニオメチル)-5-セフエム-4-カルボキシレート(シソ異性体)(1.231g)および酢酸ナトリウム(3.28g)の水(60ml)溶液をアセトン(1325ml)に常温で攪拌下に少量ずつ分割して加える。生成する沈殿を採取し、アセトンで洗浄後、乾燥して、7-(2-エトキシイミノ-2-(5-オクサフェノアミノ-1,2,4-チアジゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(1-メチル-4-ビリジニオメチル)-5-セフエム-4-カルボキシレート・ジナトリウム塩(シソ異性体)(15.0g)を得る。融点155~160℃(分解)。

IR(スプレー): 3600-3100, 1760, 1675, 1605, 1530, 1285, 1225, 1115 $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例15

(a) 7-(2-プロポキシイミノ-2-(5-オクサフェノアミノ-1,2,4-チアジゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(1-ビリジニオメ-

-88-

チル)-5-セフエム-4-カルボキシレート(シソ異性体)(9.50g)を結晶として得る。融点80~85℃。

IR(スプレー): 3400, 3200, 1770, 1680, 1620, 1540, 1490, 1340, 1210, 1150, 1070, 1050, 1020, 1000, 930 $\text{cm}^{-1}$

NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.08(3H, t, J=7Hz), 1.17(3H, t, J=7Hz), 1.53-1.98(2H, m), 2.10(3H, s), 3.50(2H, t, J=7Hz), 3.53(2H, t, J=7Hz), 3.17および3.70(2H, ABq, J=18Hz), 4.27(2H, t, J=7Hz), 5.50(1H, d, J=5Hz), 5.50および5.63(2H, ABq, J=14Hz), 5.90(1H, d, J=5Hz), 8.10(2H, m), 8.58(1H, m), 8.97(2H, m)

#### 実施例16

前記実施例の方法に準じて、下記化合物を得る。

(1) 7-(2-プロポキシイミノ-2-(5-オ-

-90-

スフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド)-3-(1-ビリジノメ  
チル)-3-セフエム-4-カルボキシレ  
ート(シラ性性体)。融点177~182℃(分解)。

IR(メジール):3200,1780,1650,1630,1520,  
1485 $\text{cm}^{-1}$

NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ):0.90(3H, t, J=7Hz),  
1.47-2.0(2H, m), 3.23および3.77  
(2H, ABq, J=18Hz), 4.27(2H,  
t, J=7Hz), 5.33(1H, d, J=5Hz),  
5.37および5.77(2H, ABq, J=14Hz),  
5.93(1H, d, J=5Hz), 6.10(2H,  
m), 8.58(1H, m), 8.95(2H, m)

(2) 7-[2-エトキシミノ-2-(5-オ  
スフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド)-3-(4-メトキシ-1-  
ビリジノメチル)-3-セフエム-4-カルボ  
キシレート(シラ性性体)。融点165~170  
℃(分解)。

IR(メジール):3200,1780,1670,1640,1570,

-91-

ABq, J=14Hz), 5.93(1H, d, J=  
5Hz), 7.93-8.27(1H, m), 8.53  
-8.80(1H, m), 8.87-9.08(1H,  
m), 9.17(1H, ブロード s)

#### 例20

五塩化リン(21.98g)を塩化メチレン  
(270ml)に密着で溶解し、-20℃に冷却す  
る。この混合物に、2-エトキシミノ-2-  
(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)酢酸メチルエステル(シラ性性体)(13.5  
g)およびビリジン(13.91g)を、-10℃  
以下に保ちながら攪拌下、順次に加える。混合物  
を30分間攪拌し、1H塩酸(176ml)中に注  
ぐ。有機層を分取し、塩化ナトリウム飽和水溶液  
で洗浄し、乾燥後溶液を減圧留出する。生成する  
沈殿を濾取してジソプロピルエーテルで洗浄し、  
乾燥して、2-エトキシミノ-2-(5-ジ  
クロホスフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾ  
ール-3-イル)酢酸メチルエステル(シラ性性体)  
(6.93g)を得る。この粗製物をさらに精製せ

1520 $\text{cm}^{-1}$

NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ):1.30(3H, t, J=7Hz),  
3.30および3.63(2H, ABq, J=18Hz),  
4.10(3H, s), 4.33(2H, q, J=  
7Hz), 5.20および5.47(2H, ABq,  
J=14Hz), 5.28(1H, d, J=5Hz),  
5.88(1H, d, J=5Hz), 7.43(2H,  
d, J=7Hz), 8.65(2H, d, J=7Hz)

(3) 7-[2-エトキシミノ-2-(5-オ  
スフェノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド)-3-(3-クロロ-1-  
ビリジノメチル)-3-セフエム-4-カルボ  
キシレート(シラ性性体)。融点170~175℃  
(分解)。

IR(メジール):3200,2300,1775,1670,1630,  
1510 $\text{cm}^{-1}$

NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ):1.30(3H, t, J=7Hz),  
3.35および3.73(2H, ABq, J=14Hz),  
4.33(2H, q, J=7Hz), 5.32(1H,  
d, J=5Hz), 5.43および5.78(2H,

-92-

ず、そのまゝ次の反応に使用する。

#### 例21

2-エトキシミノ-2-(5-ジクロホス  
フェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)酢酸メチルエステル(シラ性性体)(600  
mg)のテトラヒドロフラン溶液に濃アンモ  
ニア水(0.48ml)を加え、混合物を氷浴中冷却下30  
分間攪拌する。反応混合物の溶液を留出し、塩化  
ナトリウム水溶液(20ml)で希釈して酢酸エチ  
ルで抽出する。抽出液を乾燥して溶液を留出する。  
残渣をテトラヒドロフランとジソプロピルエ  
テルとの混合溶液中で粉砕し、沈殿を濾取し、ジ  
ソプロピルエーテルで洗浄して、2-エトキシ  
ミノ-2-(5-ジクロホスフェリルアミノ-  
1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メ  
チルエステル(シラ性性体)(418mg)を得る。  
粗製物をアセトニトリルから再結晶する。融点  
191~193℃(分解)。

IR(メジール):3200,3130,1755,1515,1275,  
1230 $\text{cm}^{-1}$

-93-

-1156-

-94-



NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ): 1.21(3H, t, J=7Hz), 3.80(3H, s), 4.22(2H, q, J=7Hz)

元素分析, C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>FB として:

計算値: C: 27.28, H: 4.25, N: 27.26

実測値: C: 26.88, H: 4.12, N: 26.57

#### 製造例 2

五塩化リン(48.59g)の塩化メチレン(630ml)中懸濁液に、2-アリアルキシミノ-2-(5-ジクロロホスフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(シシ異性体)(31.44g)を-25℃で、次いでピリジン(30.76g)を-20~-11℃で攪拌下に加え、-10~-3℃でさらに30分間攪拌する。反応混合物を1N塩酸(390ml)と砕氷との混合物中に注ぐ。有機層を分取し、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥した後、蒸発乾燥する。残渣をジイソプロピルエーテル中で粉砕して、2-アリアルキシミノ-2-(5-ジクロロホスフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-

イル)酢酸メチルエステル(シシ異性体)(29.02g)を得る。粗製物をさらに精製せず、そのまま次の反応に使用する。

#### 製造例 2.3

2-アリアルキシミノ-2-(5-ジクロロホスフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(シシ異性体)(35.9g)の塩化メチレン(3.6ml)溶液、ピリジン(7.9g)を-9℃で加え、次いでエポノール(4.6g)の塩化メチレン(2ml)溶液を加える。混合物を-11~-10℃で30分間、-10~-0℃で25分間、さらに室温で40分間攪拌する。反応混合物を氷浴中で冷却し、これにメタノール(17.4g)を攪拌下に加え、室温で50分間攪拌する。水(5ml)を混合物に加える。有機層を分取し、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄後、乾燥して蒸発乾燥する。残渣をシリカゲル(10g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/クロロホルム混合溶液(2/1)で層出する。目的化合物を含む層を集め、蒸発

-95-

-96-

乾燥して、2-アリアルキシミノ-2-(5-エトキシ)(メタノール)ホスフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(シシ異性体)(13.7g)を油状物として得る。

IR(メジウム): 3100, 3000, 1750, 1530, 1390cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.37(3H, t, J=7Hz), 3.20(4H, m), 3.67(4H, m), 3.96(3H, s), 4.18(2H, m), 4.78(2H, d, J=5Hz), 5.43-5.10(2H, m), 5.78-6.20(1H, m)

#### 製造例 2.4

2-アリアルキシミノ-2-(5-ジクロロホスフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(シシ異性体)(5.0g)の塩化メチレン(100ml)溶液に、ピリジン(3.3g)およびエポノールの塩化メチレン(100ml)溶液を順次に、-35~-25℃で冷却、攪拌下に加える。混合物を-20~-10℃で20分間、5℃で30分間、次いで室

温で1時間攪拌し、水(100ml)中に注ぐ。有機層を分取し、1N塩酸および塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に蒸発乾燥して、2-アリアルキシミノ-2-(5-ジエトキシホスフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(シシ異性体)(5.25g)を黄色油状物として得る。

IR(フィルム): 3500, 3100, 3000, 2900, 2800, 1750, 1600, 1530, 1510cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.37(6H, t, J=7Hz), 3.95(3H, s), 4.22(4H, m), 4.68-4.90(2H, m), 5.07-5.55(2H, m), 5.67-6.37(1H, m), 6.85-7.40(1H, m)

#### 製造例 2.5

製造例3および1.1の方法に準じて、下記化合物を得る。

(1) 2-エトキシミノ-2-(5-ジアミノホスフェリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-

-97-

-1157-

-98-

—イル) 酢酸ナトリウム(シソ異性体)、融点

194~197°C(分解)。

IR(ヌーメル): 3250, 1610, 1530, 1400, 1200 $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ + $D_2O$ ,  $\delta$ ): 1.20(3H, t, J=7Hz), 4.04(2H, q, J=7Hz)

(2) 2-アリアルオキシミノ-2-(5-エトキシ)(モルホリノ)ホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル) 酢酸ナトリウム(シソ異性体)、融点172~177°C(分解)。

IR(ヌーメル): 3400, 1620, 1530, 1265, 1115 $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.34(3H, t, J=7Hz), 3.17(4H, m), 3.60(4H, m), 4.12(2H, m), 4.65(2H, d, J=5Hz), 4.92-5.63(2H, m), 5.67-6.35(1H, m)

(3) 2-アリアルオキシミノ-2-(5-ジエトキシホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル) 酢酸ナトリウム(シソ異性体)、融点156~162°C(分解)。

IR(ヌーメル): 1710, 1610, 1535, 1400 $\text{cm}^{-1}$

-99-

中に注ぎ、生成する沈殿を傾斜して分離する。懸濁液を水(100ml)に溶解し、1 $\text{N}$ 塩酸でpH3.8に調整し、非イオン性吸着樹脂、「ダイキオンHP-20」(105ml)を使用するカラムクロマトグラフィーに付す。カラムを水(500ml)洗後、20%水性メタノールで溶出する。目的化合物を含む部分を集め、メタノールを留去後、凍結乾燥して、7-[2-エトキシミノ-2-(5-ジエトキシホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セファム-4-カルボキシレート(シソ異性体)(1.11g)を得る。

融点123~132°C(分解)。

IR(ヌーメル): 3200, 1770, 1660, 1610, 1510 $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ + $D_2O$ ,  $\delta$ ): 1.25(3H, t, J=7Hz), 3.12, 3.55(2H, ABq, J=17Hz), 4.19(2H, q, J=7Hz), 5.10(1H, d, J=5Hz), 5.23, 5.67(2H, ABq, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=5Hz), 8.17(2H, m), 8.63

NMR(DMSO- $d_6$ + $D_2O$ ,  $\delta$ ): 1.22(6H, t, J=

7Hz), 4.02(4H, m), 4.55(2H,

d, J=5Hz), 5.00-5.50(2H, m),

5.67-6.25(1H, m)

#### 実施例17

2-エトキシミノ-2-(5-ジエトキシホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル) 酢酸ナトリウム(シソ異性体)(2.10g)および炭酸水素ナトリウム(1.12g)のH<sub>2</sub>O-ジメチルアセトアミド(21ml)中混合液に、メチルスルホニルクロリド(1.03g)を氷浴中冷却、攪拌下に加え、1時間45分攪拌後、-20°Cに冷却する。この冷反応混合物に、7-アミノ-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セファム-4-カルボキシレート・ジ塩酸・2水和物(2.39g)およびモノトリメチルシリルアセトアミド(1.96g)の塩化メチレン(48ml)溶液を、-18°Cで攪拌下に加え、-18~-12°Cで30分間、-10~0°Cで30分間攪拌する。反応混合物をジソプロピルエーテル(700ml)

-100-

(1H, m), 9.41(2H, d, J=7Hz)

#### 実施例18

前記実施例の方法に準じて、下記化合物を得る。

(1) 7-[2-アリアルオキシミノ-2-(5-エトキシ)(モルホリノ)ホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セファム-4-カルボキシレート(シソ異性体)、融点132~141°C(分解)。

IR(ヌーメル): 3400, 3200, 1770, 1670, 1610, 1510 $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ + $D_2O$ ,  $\delta$ ): 1.22(3H, t, J=8Hz), 3.00(4H, m), 3.46(4H, m), 3.99(2H, m), 4.59(2H, d, J=5Hz), 4.90-6.20(4H, m), 5.00(1H, d, J=5Hz), 5.66(1H, d, J=5Hz), 8.06(2H, m), 8.50(1H, m), 9.26(2H, d, J=5Hz)

(2) 7-[2-エトキシミノ-2-(5-アミノ)(ピロキシ)ホスホリルアミノ-1,2,4-

-101-

-1158-

-102-

—チアゾール—3—イル)アセトアミド]—  
5—(1—ビリジニオメチル)—3—セフェム—  
4—カルボキシレート(シソ異性体)、融点150  
~157°C(分解)。

IR(メジ—ル):3200, 1775, 1660, 1630, 1520 $\text{cm}^{-1}$

(3) 7—[2—アリアルキルイミノ—2—(5—  
—エチルホスフェノアミノ)—1,2,4—チアゾ  
ゾール—3—イル)アセトアミド]—3—(1—  
ビリジニオメチル)—3—セフェム—4—カルボ  
キシレート(シソ異性体)、融点157~164  
°C(分解)。

IR(メジ—ル):3200, 1780, 1670, 1630, 1510 $\text{cm}^{-1}$

(4) 7—[2—アリアルキルイミノ—2—(5—  
ジエチルホスフェリルアミノ)—1,2,4—チア  
ゾール—3—イル)アセトアミド]—3—(1—  
ビリジニオメチル)—3—セフェム—4—カル  
ボキシレート(シソ異性体)、融点124~131  
°C(分解)。

IR(メジ—ル):3400, 3200, 1775, 1670, 1610,  
1520 $\text{cm}^{-1}$

-103-

ml)中に注ぐ。生成する沈殿を採取し、アセトン  
で洗浄後、乾燥して、7—[2—エチルイミノ  
—2—(5—(アミノ)(ヒドロキシ)ホスフ  
リルアミノ)—1,2,4—チアゾール—3—イル]  
アセトアミド]—3—(1—ビリジニオメチル)  
—3—セフェム—4—カルボキシレート(シソ異  
性体)(0.37g)を得る。融点150~157  
°C(分解)。

IR(メジ—ル):3200, 1775, 1660, 1630, 1520 $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ):1.19(3H, t, J=  
7Hz), 3.00~3.80(2H, m), 4.12  
(2H, q, J=7Hz), 5.10~5.80(2H,  
m), 5.77(1H, d, J=5Hz), 8.18  
(2H, m), 8.55(2H, m), 9.23(2H, m)

#### 実施例20

7—[2—アリアルキルイミノ—2—(5—  
(エトキシ)(ホルリ)ホスフェリルアミノ  
—1,2,4—チアゾール—3—イル)アセトア  
ミド]—3—(1—ビリジニオメチル)—3—セ  
フェム—4—カルボキシレート(シソ異性体)

-105-

NMR(D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ):1.38(6H, t, J=7Hz),  
3.27, 3.70(2H, ABq, J=18Hz),  
4.29(4H, m), 4.87(2H, m),  
5.10~5.70(4H, m), 5.77~6.16  
(1H, m), 5.35(1H, d, J=5Hz),  
5.95(1H, d, J=5Hz), 8.16(2H,  
m), 8.59(1H, m), 9.05(2H, m)

#### 実施例19

約1g塩酸に7—[2—エチルイミノ—2—  
(5—ジアミノホスフェリルアミノ)—1,2,4—チ  
アゾール—3—イル)アセトアミド]—3—  
(1—ビリジニオメチル)—3—セフェム—4—  
カルボキシレート(シソ異性体)(1.0g)を加  
え、混合物を氷浴中7分間攪拌する。反応混合物  
を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 2に調整し、  
非イオン性吸着樹脂、「ダイキイオンHP-20」  
(100ml)を使用するカラムクロマトグラフィ  
に付す。カラムを水(400ml)洗後、10%水  
性メタノールで溶出する。目的化合物を含む画  
分を集め、約10mlまで減圧濃縮し、アセトン(100

-104-

(280g)の1g塩酸(28ml)溶液を40°C  
で4時間攪拌する。反応混合物を水(700ml)で  
希釈し、非イオン性吸着樹脂、「ダイキイオンHP  
-20」(112ml)を用いるカラムクロマト  
グラフィに付す。カラムを水洗(500ml)後、  
30%水性メタノールで溶出する。目的化合物を  
含む画分を合わせて約20mlまで減圧濃縮する。  
残渣をアセトン(300ml)中に注ぎ、生成する  
沈殿を採取してアセトンで洗浄し、乾燥して、7—  
(2—アリアルキルイミノ—2—(5—エチル  
ホスフェノアミノ)—1,2,4—チアゾール—  
3—イル)アセトアミド]—3—(1—ビリジ  
ニオメチル)—3—セフェム—4—カルボキシレ  
ート(シソ異性体)(1.16g)を得る。融点157  
~164°C(分解)。

IR(メジ—ル):3200, 1780, 1670, 1630, 1510 $\text{cm}^{-1}$

NMR(D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ):1.22(3H, t, J=7Hz),  
3.30, 3.72(2H, ABq, J=19Hz),  
3.96(2H, m), 5.10~6.20(5H, m),  
5.22(1H, d, J=5Hz), 5.93(1H,

-106-

$\alpha, \gamma=5.8\%$ ,  $8.10(2H, m)$ ,  $8.61$   
 $(1H, m)$ ,  $8.97(2H, \alpha, \gamma=6.8\%)$

出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁護士 青木 高

